

PARTIAL TRANSLATION OF JPP 8-325146

Publication Date: December 10, 1996

Application No. 7-127786

Filing Date: May 26, 1995

[0003]

Methods for preventing the decrease of bioavailability include (1) a method for preparing a soft capsule comprising a gelatin capsule into which a medically active substance is dissolved in a solvent, (2) a method for preparing solid dispersion by dissolving a medically active substance with polymer in a solvent, and rapidly drying the solution, or preparing a solid dispersion by melting a medically active substance with polymer, (3) a method comprising dissolving a medically active substance in a solvent and adsorbing a resulting solution onto a porous dispersion so as to increase the surface, (4) a method comprising mixing and crushing a medially active substance with a polymer additive so as to convert to an amorphous substance, (5) a method comprising crushing a medically active substance alone or with an additive so as to micronised, and (6) a method comprising micronising a medically active substance with surfactant.

[0005]

Although the bioavailability is increased as the diameter of drug particles is smaller, it is impossible to make the diameter less than several μm using a medically active substance alone. Although it is possible to decrease the diameter to submicron level by using a mixture of a

medically active substance and sugar or sugar alcohol, as the amount of sugar or sugar alcohol must be 5 to 10 times the amount of the medically active substance, it is impossible to obtain a small sized formulation having a high content of the medically active substance. In addition, a method comprising mixing the medically active substance with a formulation base material is not preferred because sticking occurs when tableting though release of the medically active substance is promoted.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-325146

(43)公開日 平成8年(1996)12月10日

(51)Int.Cl. [*] A 61 K 31/415 9/20	識別記号 AED	序内整理番号 F I A 61 K 31/415 9/20	技術表示箇所 AED D E
31/645 45/00	ABN	31/645 45/00	ABN
審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全8頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願平7-127786	(71)出願人 000001029 協和醸業工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(22)出願日 平成7年(1995)5月26日	(72)発明者 上野 靖彦 静岡県三島市佐野見晴台2-1-2 (72)発明者 正田 友章 静岡県三島市加茂8-16 (72)発明者 斎藤 直浩 静岡県沼津市大岡2763-2

(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【要約】

【目的】 高含量の薬物を含有する製剤において、打錠しやすく溶出性および生体への吸収性に優れた小型化された錠剤を開発する。

【構成】 微粒子化した薬物成分および界面活性剤または有機酸塩からなる核と部分アルファ化デンプンとを含有することを特徴とする医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 微粒子化した薬物活性成分および界面活性剤または有機酸塩からなる核と部分アルファ化デンプンとを含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】 有機酸塩がクエン酸三ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムおよびグルタミン酸ナトリウムからなる群から選ばれる請求項1記載の組成物。

【請求項3】 薬物活性成分が、バルプロ酸またはその塩、マクロライド系抗生物質、スルホアミド系経口血糖降下剤、非ステロイド性抗炎症剤、サルファ剤およびトロンボキサンA₂拮抗剤からなる群から選ばれる請求項1または2記載の組成物。

【請求項4】 トロンボキサンA₂拮抗剤が11-[2-(5,6-ジメチル-1-ベンゾイミダゾリル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸またはその塩である請求項3記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は崩壊性、溶出性並びに吸収性の改善された経口投与用製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 固形製剤、特に汎用される錠剤中の薬物活性成分を効率良く消化管から吸収させバイオアベイラビリティーを高めることは製剤学上の課題の一つである。一錠中に大量の薬物活性成分を含有する製剤は、崩壊時間が長く、溶出率が低下し、そのためバイオアベイラビリティーの低下を生じることが知られている。かかるバイオアベイラビリティーの低下を防止するために錠剤径の拡大が図られたが服用しにくいという問題がある。

【0003】 製剤学的にバイオアベイラビリティーの低下を防止する方法としては、薬物活性成分を1. 有機溶媒に溶解しゼラチンカプセルに充填した軟カプセル剤とする方法、2. 高分子と共に溶媒に溶解し速やかに乾燥して固体分散体とするか、または高分子と共に溶融して固体分散体とする方法、3. 有機溶媒に溶解した後、多孔性物質に微粒子状に吸着させて表面積を増大する方法、4. 高分子の添加剤と共に混合粉碎し非晶質とする方法、5. 薬物活性成分を単独あるいは添加剤と共に粉碎し微粒子化する方法、6. 界面活性剤を製剤基剤に混合する方法等があげられるが、1~4の方法は高含量化が難しい等の問題がある。

【0004】 5の微粒子化法においては、薬物活性成分のみを微粒子化した製剤(特開平5-97670号公報)や、糖あるいは糖アルコールと共に混合粉碎し超微粒子化する方法(特開平3-66613号公報)が知られている。また、6の界面活性剤を製剤基剤に混合することにより薬物の製剤からの放出が促進される方法が知

られている【ブラック デベロップメント アンド インダストリアル ファーマシー、16巻、10号、1717頁、1990年;同、12巻、6号、851頁、1986年】。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 薬物微粒子の直径を小さくするほどバイオアベイラビリティーが向上するが、薬物活性成分単独では直径数μm程度にしか粉碎できず、それ以上の超微粒子を得るのは不可能である。糖あるいは糖アルコールとの混合粉碎ではサブミクロン程度の粉碎が可能であるが、糖あるいは糖アルコールが医薬品原末の5~10倍程度必要であり、小型で薬物活性成分が高含量の製剤を得るのは難しい。また、界面活性剤を製剤基剤に混合する方法は、薬物の製剤からの放出は促進されるが打錠時にステイッキングが生じるため、製剤方法として好ましくない。

【0006】 本発明の目的は、打錠しやすく溶出性および生体への吸収性に優れた小型化された錠剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明は、微粒子化した薬物活性成分および界面活性剤または有機酸塩からなる核と部分アルファ化デンプンとを含有することを特徴とする医薬組成物に関する。本発明においては、微粒子化した薬物活性成分を造粒して得た顆粒に界面活性剤または有機酸塩を噴霧して核顆粒を形成させた後、部分アルファ化デンプン等の基剤と混合して打錠するため、打錠障害が生じることなく溶出性に優れた医薬組成物が提供される。

【0008】 本発明において薬物活性成分としては、錠剤として使用されるものであればいずれでもよいが、錠剤中の含有量が多い薬物活性成分に適用するのが好ましい。例えばバルプロ酸またはその塩、アセチルスピラマイシン等のマクロライド系抗生物質、グリブソール等のスルホアミド系経口血糖降下剤、ケトフェニルブタゾン等の非ステロイド性抗炎症剤、スルファメトピラジン等のサルファ剤、レボドバ、酢酸メドロキシプロゲストロン、11-[2-(5,6-ジメチル-1-ベンゾイミダゾリル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸またはその塩

(特開平2-91041)等のトロンボキサンA₂拮抗剤があげられる。これら化合物の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等の金属塩があげられる。本医薬組成物1錠中の薬物活性成分の含有量は通常1~80重量%程度でよいが、好ましくは30~80重量%、より好ましくは30~60重量%である。

【0009】 薬物活性成分の微粒子化は、どのような方法を用いてもよいが、ジェット粉碎法、ハンマーミル法等により通常の高速攪拌粉碎機、衝撃粉碎機を用いて薬物活性成分を微粒子化すればよい。微粒子の径は30μ

m以下、好ましくは10μm以下である。

【0010】本発明において用いられる界面活性剤は、経口製剤で許容される界面活性剤ならいかなるものでもよいが、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ショ糖脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム等があげられ、好ましくはラウリル硫酸ナトリウムがあげられる。本発明で用いられる界面活性剤の添加量は、薬物活性成分に対して1～2重量%程度が好ましい。添加量が1重量%未満では効果がなく、2重量%を越えると硬度が低下し、摩損・かけの原因となる。

【0011】本発明において用いられる有機酸塩は、経口製剤で許容される有機酸塩ならいすれでもよいが、好ましくは、クエン酸三ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、グルタミン酸ナトリウムなどがあげられ、好ましくはクエン酸三ナトリウムが用いられる。本発明で用いられる有機酸塩の添加量は、薬物活性成分に対して0.5～4重量%、好ましくは2～4重量%である。添加量が0.5重量%未満では効果が無く、4重量%を越えるとスティッキングなどの打錠障害の原因となる。

【0012】本発明で用いられる部分アルファ化デンプンは、トウモロコシデンプンを水と共に加熱して、でんぶん粒を破壊することなくアルファ化したものを急速に乾燥したものであればいかなるものでもよく、市販のP C S (旭化成工業株式会社製)、スター1500(日本カラコン株式会社製)等があげられる。部分アルファ化デンプンは、薬物活性成分に対して通常1～40重量%程度、好ましくは20～30重量%加える。

【0013】本発明の医薬組成物は通常錠剤である。

【0014】以下に、本発明の医薬組成物の製造方法を説明する。薬物活性成分をジェット粉碎法、ハンマー・ミル法等により微粒子化した後、結合剤を加えて攪拌造粒法あるいは流動層造粒法等の一般的な造粒法により核顆粒を調製し、ついで界面活性剤を2.5～5.0W/V%溶解した水溶液あるいは1.25～10.0W/V%の有機酸塩を含有した水溶液を流動層造粒機により該顆粒に噴霧した後、部分アルファ化デンプンおよび製剤上常用される添加剤と混合し打錠、成型する(医薬品の開発、第11巻製剤の単位操作と機械、1989年広川書店刊)ことにより、本発明の医薬組成物が得られる。

【0015】結合剤としては、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ブルランなどが挙げられる。結合剤の添加量は薬物活性成分に対して1～3重量%、より好ましくは2～3重量%である。

【0016】製剤上常用される添加剤としては、通常用いられる賦形剤、崩壊剤、滑沢剤等の中から主薬の安定性をそこなわず、かつ錠剤特性に影響を与えないものであればよく、例えば賦形剤としては乳糖、馬鈴薯デンプン、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、白糖、マ

ンニトール、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等があげられる。崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、ポリビニルポリラスドン、クロスカルメロースナトリウム等があげられる。滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイド状シリカ等があげられ、これらの添加剤を単独あるいは組み合わせて用いてもよい。

10 【0017】賦形剤の添加量は、薬物活性成分に対して通常0～70%、好ましくは0～30%であり、崩壊剤の添加量は、薬物活性成分に対して1～50重量%、好ましくは25～30重量%である。滑沢剤の添加量は、薬物活性成分に対して0.5～3重量%、好ましくは1～2重量%である。

【0018】本発明の錠剤には必要に応じて通常の剤皮を施してフィルムコーティング錠や糖衣錠、腸溶性フィルムコーティング錠とすることができる。フィルムコーティング剤皮の成分としては、水溶性高分子のヒドロキシプロビルメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、胃溶性高分子のスタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチル・アミノエチル共重合体(オイラギッド(以下、Eudragitという)E100; ロームファーマ社製(以下、Rohm Pharmaといふ))、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(AEA; 三共株式会社製)、腸溶性高分子のメタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体(Eudragit L100-55; Rohm Pharma)、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体(Eudragit L100, S100; Rohm Pharma)、ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロブルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、不溶性高分子としてエチルセルロース、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体(Eudragit RS; Rohm Pharma)等があげられる。糖衣成分としては、白糖、炭酸カルシウム、ゼラチン等が挙げられる。

30 【0019】以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。なお、これらの実施例は本発明を限定するものではない。

40 【0020】
【実施例】

【0021】実施例1(組成物1)

ジェット粉碎法により微粒子化したソジウム(E)-11-[(2-(5,6-ジメチル-1-ベンゾイミダゾリル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセビン-2-カルボキシレートモノハイドレート(以下、化合物Aといふ)100mgをヒドロキシプロビルセルロース(日本曹達株式会社製、(以下、HPC-Lといふ)]3mgを用いて攪拌造粒法により造粒し核

5

顆粒を調製した。得られた核顆粒にラウリル硫酸ナトリウム〔日光ケミカルズ株式会社製（以下、SLS といふ）〕溶液を流動層コーティング装置を用いて、SLS が化合物 A に対し 1 重量%（以下、単に % で表す）になるように噴霧した。ついで得られた該顆粒に部分アルファ化デンブン〔旭化成工業株式会社製、（以下、PCS といふ）〕 28. 3 mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔信越化学工業株式会社製、（以下、L-HPC といふ）〕 27. 0 mg、ポリビニルポリプラスドン XL-10〔GAF ケミカル社製（以下、PVPP XL-10 という）〕 18. 0 mg、軽質無水ケイ酸〔フロイント産業製（以下、アドソリダー 101 という）〕 0. 9 mg、ステアリン酸マグネシウム〔堺化学株式会社製、（以下、Mg-St といふ）〕 1. 8 mg を添加し、常法により打錠して組成物 1（錠剤）を得た。なお得られた錠剤の直径は 8 mm であった。

【0022】実施例 2（組成物 2）

ジェット粉碎法により微粒化した化合物 A 100 mg をポリビニルアルコール〔日本合成化学工業株式会社製（以下、PVA といふ）〕 3. 0 mg を用いて搅拌造粒法により造粒し核顆粒を調製した。この核顆粒に化合物 A に対し SLS 2 % となるように流動層コーティング装置を用いて SLS 溶液を噴霧した。ついで PCS を 27. 3 mg にする以外は実施例 1 と同様の方法で添加剤を加え組成物 2（錠剤）を得た。

【0023】実施例 3（組成物 3）

SLS が化合物 A に対し 1 % となるように流動層コーティング装置を用いて SLS 溶液を核顆粒に噴霧し、PCS を 28. 3 mg にする以外は実施例 2 と同様の方法で組成物 3（錠剤）を得た。

【0024】実施例 4（組成物 4）

実施例 1 と同様の方法で化合物 A を HPC-L を用いて搅拌造粒法で造粒し核顆粒を調製した後、得られた核顆粒にクエン酸三ナトリウムが化合物 A に対して 4 % となるように流動層コーティング装置を用いてクエン酸三ナトリウム溶液を噴霧し、PCS を 25. 3 mg にする以外は実施例 1 と同様の方法により錠剤を製造し組成物 4（錠剤）を得た。

【0025】実施例 5（組成物 5）

クエン酸三ナトリウムを化合物 A に対し 2 % となるように流動層コーティング装置を用いて噴霧し、PCS を 27. 3 mg にする以外は実施例 4 と同様の方法により組成物 5（錠剤）を得た。

【0026】実施例 6（組成物 6）

クエン酸三ナトリウムを化合物 A に対し 1 % となるように流動層コーティング装置を用いて噴霧し、PCS を 28. 3 mg にする以外は実施例 4 と同様の方法により組成物 6（錠剤）を得た。

【0027】実施例 7（組成物 7）

クエン酸三ナトリウムを化合物 A に対し 0. 5 % となる

6

よう流動層コーティング装置を用いて噴霧し、PCS を 28. 8 mg にする以外は実施例 4 と同様の方法により組成物 7（錠剤）を得た。

【0028】実施例 8（組成物 8）

クエン酸三ナトリウムの代わりコハク酸二ナトリウムを用いる以外は実施例 4 と同様の方法により組成物 8（錠剤）を得た。

【0029】実施例 9（組成物 9）

クエン酸三ナトリウムの代わり酢酸ナトリウムを用いる以外は実施例 4 と同様の方法により組成物 9（錠剤）を得た。

【0030】実施例 10（組成物 10）

クエン酸三ナトリウムの代わり酢酸カリウムを用いる以外は実施例 4 と同様の方法により組成物 10 の錠剤を得た。

【0031】実施例 11（組成物 11）

クエン酸三ナトリウムの代わりグルタミン酸ナトリウムを用いる以外は実施例 4 と同様の方法により組成物 11（錠剤）を得た。

【0032】実施例 12（組成物 12）

実施例 4 で得た錠剤にあらかじめ調製したヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、マクロゴール 6000 からなるコーティング液をハイコータ HC-48（フロイント産業製）を用いてコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

【0033】実施例 13（組成物 13）

SLS が微粒化した化合物 A に対し 4 重量% となるように流動層コーティング装置を用いて SLS 溶液を噴霧し、PCS を 25. 3 mg にする以外は実施例 3 と同様の方法

30 にて組成物 13（錠剤）を得た。

【0034】実施例 14（組成物 14）

SLS が微粒化した化合物 A に対し 0. 5 重量% となるように流動層コーティング装置を用いて SLS 溶液を噴霧し、PCS を 28. 8 mg にする以外は実施例 3 と同様の方法にて組成物 14（錠剤）を得た。

【0035】参考例 1（組成物 a）

微粒化した化合物 A 100 mg を HPC-L 2 mg を用いて搅拌造粒法により造粒したのち直打用乳糖〔太陽化学社製；タブレトース（以下、Tablettose といふ）〕 21.

40 3 mg、HPC-L 36 mg、PVPP XL-10 1. 8 mg、アドソリダー 101 0. 9 mg、Mg-St 1. 8 mg を添加し常法により打錠して、部分アルファ化デンブンおよび界面活性剤または有機酸の塩を添加せずに調合した組成物 a（錠剤）を得た。得られた錠剤の直径は 8 mm であった。

【0036】参考例 2（組成物 b）

微粒化した化合物 A 100 mg を HPC-L 3 mg を用いて搅拌造粒法により造粒したのち PCS 29. 3 mg、HPC-L 27 mg、PVPP XL-10 1. 8 mg、アドソリダー 101 0. 9 mg、Mg-St 1. 8 mg を添加し常法により打

錠して、界面活性剤または有機酸の塩を添加せずに調合した組成物 b (錠剤)を得た。

【0037】参考例3 (組成物c)

組成物 b を実施例12と同じ方法で被服して組成物 c (被覆剤)を得た。

【0038】参考例4 (組成物d)

化合物Aおよび化合物Aに対し4%となるようにケエン酸三ナトリウムを粉末のまま混合する以外は、実施例1で用いられている添加剤を添加した後打錠し組成物 d (錠剤)を得た。

【0039】実施例および参考例で得られた各製剤について崩壊性、化合物Aの溶出性および吸収性について比較した結果を以下に説明する。

【0040】試験例1

*実施例1で得られた組成物1、参考例1で得られた組成物aおよび参考例2で得られた組成物bの崩壊試験および硬度の測定に関する比較試験を行った。また、組成物1と組成物bに関しては溶出試験の比較試験を行った。崩壊試験は日本薬局方第12改正一般試験法崩壊試験法に従い試験液として精製水を用いた。硬度は、錠剤破壊強度測定器(富山産業株式会社製)を用いて測定した。溶出試験は日本薬局方第12改正一般試験法溶出試験法第2法に準じ、パドル回転数を100回転とし、試験液として精製水(日本薬局方指定)を用いた。

【0041】崩壊試験及び硬度測定の結果を第1表に、溶出試験の結果を図1に示す。

【0042】

【表1】

第1表

試験項目＼組成物	組成物1	組成物a	組成物b
硬度試験の測定硬度(Kgf)	6.3	8.5	8.2
崩壊試験の測定崩壊時間(分)	11.0	14.6	18.4

【0043】第1表によれば、組成物1は組成物aおよび組成物bよりも早い崩壊時間を示した。また、図1によれば組成物1は界面活性剤を加えない組成物bよりも高い溶出効果を示した。

【0044】試験例2

実施例2、3で各々得られた組成物2、3および実施例※
第2表

※13、14で得られた組成物13、14に関して崩壊試験および硬度の測定を試験例1に準じて行った。

【0045】崩壊試験及び硬度測定の結果を第2表に示す。

【0046】

【表2】

試験項目＼組成物	組成物2	組成物3	組成物13	組成物14
硬度試験の測定硬度(Kgf)	4.5	5.5	2.9	6.2
崩壊試験の測定崩壊時間(分)	10.9	13.5	7.2	16.2

【0047】試験例3

実施例4～11で各々得られた組成物4～11および参考例2で得られた有機酸塩を加えない組成物bに関して崩壊試験、硬度の測定および溶出試験の比較を試験例1に準じて行った。

【0048】崩壊試験及び硬度測定の結果を第3表に、溶出試験の結果を図2および図3に示す。

【0049】

【表3】

第3表

組成物	試験項目	
	硬度試験の測定硬度(Kgf)	崩壊試験の測定崩壊時間(分) 精製水
4	6.8	3.0
5	7.3	5.7
6	7.2	5.6
7	6.1	9.8
8	7.4	6.0
9	7.3	4.6
10	6.9	7.9
11	7.1	6.9
b	7.1	17.3

【0050】第3表によれば各実施例組成物の水における崩壊時間は、組成物bよりも短かった。また図2および図3によれば各実施例組成物の溶出率はいずれも組成物bよりも高かった。

【0051】試験例4

実施例12で得られた組成物12と参考例3で得られた組成物cについてビーグル犬を用いて化合物Aの吸収性を比較した。ビーグル犬を1群5頭とし、各製剤を1錠*30

*づつ水20mlと共に投与した。経時的に採血し、血漿中の化合物Aの濃度をHPLC法により測定した。

【0052】化合物Aの血漿中濃度推移を図4に薬動力学的パラメータ（血漿中濃度下面積、最高血漿中濃度）を第4表に示した。

【0053】

【表4】

第4表

	血漿中濃度下面積 (ng×h/ml)	最高血漿中濃度 (ng/ml)
組成物12	771.7	476.8
組成物c	325.1	173.4

【0054】図4によれば、クエン酸ナトリウムを添加した組成物12は、組成物cよりも体内の吸収が良く、血液中の貯留時間も長かった。また、第4表によれば、組成物12は血漿中濃度下面積(AUC_{0-8h})および最高血漿中濃度(C_{max})も高かった。

【0055】試験例5

実施例12で得られた組成物12と参考例3で得られた組成物cについて、試験例1に示した方法により溶出試

験をおこなった。結果を図5に示す。図5によれば、組成物12のほうが溶出効果が高いことが示された。

【0056】試験例6

実施例4で得られた組成物4と参考例4で得られた組成物dについて、試験例1と同様の条件で崩壊試験および硬度測定を行った。結果を第5表に示す。

【0057】

【表5】

11

12

第5表

試験項目＼組成物	組成物4	組成物d
硬度(KgI)	6.8	7.8
崩壊時間(分)	3.0	8.2

【0058】第5表によれば、組成物4および組成物dの硬度に差はないものの、組成物4では崩壊時間が大幅に増加していた。さらに、組成物4および組成物dの打錠性を比較したところ、組成物dは打錠性が悪く打錠時にステイッキングを認めた。

【0059】

【発明の効果】本発明により、高含量の薬物を含有するにもかかわらず、打錠しやすく、溶出性および生体への吸収性に優れた小型化された製剤を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 組成物1と組成物bの溶出試験での比較

【符号の説明】

- ……組成物1
- ……組成物b

【図2】 組成物4～7と組成物bの溶出試験での比較

【符号の説明】

- ×— ……組成物4
- ……組成物5
- ……組成物6
- ……組成物7

—○— ……組成物b

【図3】 組成物8～11と組成物bの溶出試験での比較

10 【符号の説明】

- ……組成物8
- ×— ……組成物9
- ……組成物10
- ……組成物11
- ……組成物b

【図4】 組成物12と組成物cの化合物Aの血漿中濃度変化の比較

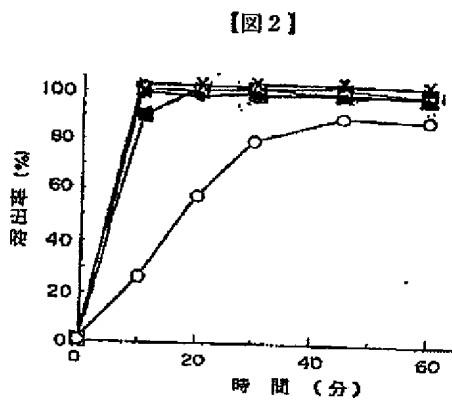
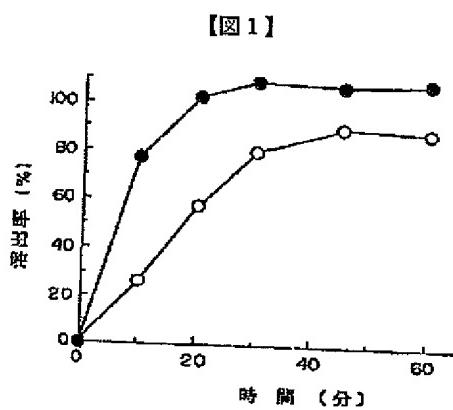
【符号の説明】

- ……組成物12
- ……組成物c

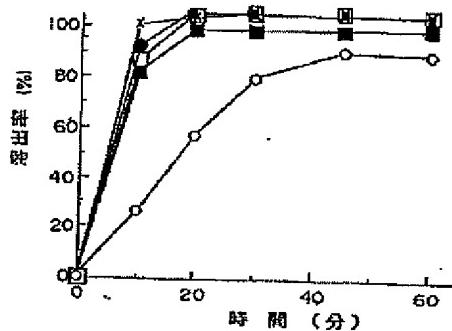
【図5】 組成物12と組成物cの化合物Aの溶出試験での比較

【符号の説明】

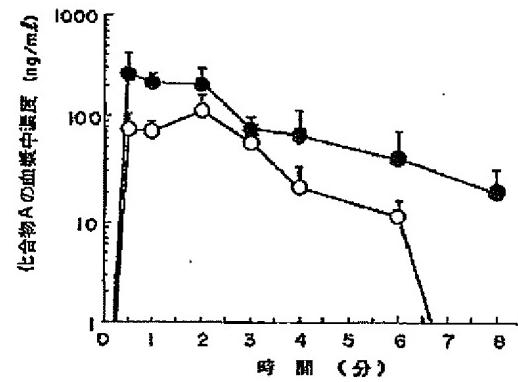
- ……組成物12
- ……組成物c



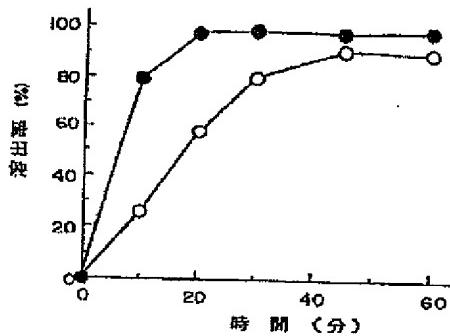
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁶
A 61 K 47/12
47/16
47/36

識別記号 庁内整理番号

F I
A 61 K 47/12
47/16
47/36

技術表示箇所
E
E
B

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成14年4月2日(2002.4.2)

【公開番号】特開平8-325146

【公開日】平成8年12月10日(1996.12.10)

【年通号数】公開特許公報8-3252

【出願番号】特願平7-127786

【国際特許分類第7版】

A61K 31/415 AED

9/20

31/645 ABN

45/00

47/12

47/16

47/36

【F I】

A61K 31/415 AED

9/20 D

E

31/645 ABN

45/00

47/12 E

47/16 E

47/36 B

【手続補正書】

【提出日】平成13年12月27日(2001.12.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (i) 微粒子化した薬物活性成分と界面活性剤または有機酸塩とからなる核と (ii) 部分アルファ化デンプンとを含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】 微粒子化した薬物活性成分に界面活性剤または有機酸塩を噴霧した核と部分アルファ化デンプンとを含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項3】 有機酸塩がクエン酸三ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムおよびグルタミン酸ナトリウムからなる群から選ばれる請求項1または2記載の組成物。

【請求項4】 薬物活性成分が、バルプロ酸またはその塩、マクロライド系抗生物質、スルホアミド系経口血糖降下剤、非ステロイド性抗炎症剤、サルファ剤およびト

ロンボキサンA₂拮抗剤からなる群から選ばれる請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

【請求項5】 トロンボキサンA₂拮抗剤が11-(2-(5,6-ジメチル-1-ベンゾイミダゾリル)エチリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸またはその塩である請求項4記載の組成物。

【請求項6】 界面活性剤が、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ショ糖脂肪酸エステル類およびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選ばれる請求項1～5のいずれかに記載の組成物。

【請求項7】 微粒子化した薬物活性成分の微粒子径が、30μm以下である請求項1～6のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】 薬物活性成分の医薬組成物中の含有量が、1～80重量%である請求項1～7のいずれかに記載の組成物。

【請求項9】 微粒子化した薬物活性成分を造粒し、得られた顆粒に界面活性剤または有機酸塩を噴霧した後、部分アルファ化デンプンを含む基剤を混合し、得られた混合物を打錠することを特徴とする医薬組成物の製造方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正内容】

【0028】実施例8（組成物8）

クエン酸三ナトリウムの代わりにコハク酸二ナトリウムを用いる以外は実施例4と同様の方法により組成物8（錠剤）を得た。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正内容】

【0029】実施例9（組成物9）

クエン酸三ナトリウムの代わりに酢酸ナトリウムを用いる以外は実施例4と同様の方法により組成物9（錠剤）を得た。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正内容】

【0030】実施例10（組成物10）

クエン酸三ナトリウムの代わりに酢酸カリウムを用いる以外は実施例4と同様の方法により組成物10の錠剤を得た。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正内容】

【0031】実施例11（組成物11）

クエン酸三ナトリウムの代わりにグルタミン酸ナトリウムを用いる以外は実施例4と同様の方法により組成物11（錠剤）を得た。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正内容】

【0037】参考例3（組成物c）

組成物bを実施例12と同じ方法で被覆して組成物c（被覆剤）を得た。